

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

T S1/FULL/1

1/19/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013024375

WPI Acc No: 2000-196226/200018

XRAM Acc No: C00-061002

XRPX Acc No: N00-145275

Two-part drug capsule for use in powder inhalers is formed from hydrophobic plastics, preferably high density polyethylene

Patent Assignee: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG (BOEH ) ; ECKERT J (ECKE-I) ; HOCHRainer D (HOCH-I)

Inventor: ECKERT J; HOCHRainer D

Number of Countries: 052 Number of Patents: 014

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19835346	A1	20000210	DE 1035346	A	19980805	200018 B
WO 200007572	A2	20000217	WO 99EP5614	A	19990803	200018
AU 9957304	A	20000228	AU 9957304	A	19990803	200030
NO 200100535	A	20010131	WO 99EP5614	A	19990803	200129
			NO 2001535	A	20010131	
BR 9912748	A	20010515	BR 9912748	A	19990803	200130
			WO 99EP5614	A	19990803	
EP 1100474	A2	20010523	EP 99944325	A	19990803	200130
			WO 99EP5614	A	19990803	
US 20010008637	A1	20010719	US 98113214	A	19981222	200143
			US 99365912	A	19990803	
			US 2001800647	A	20010307	
CZ 200100444	A3	20010711	WO 99EP5614	A	19990803	200147
			CZ 2001444	A	19990803	
SK 200100169	A3	20010911	WO 99EP5614	A	19990803	200159
			SK 2001169	A	19990803	
CN 1311668	A	20010905	CN 99809265	A	19990803	200201
KR 2001072222	A	20010731	KR 2001701462	A	20010202	200209
MX 2001001312	A1	20010701	MX 20011312	A	20010202	200236
HU 200103490	A2	20020528	WO 99EP5614	A	19990803	200249
			HU 20013490	A	19990803	
EP 1100474	B1	20020717	EP 99944325	A	19990803	200254
			WO 99EP5614	A	19990803	

Priority Applications (No Type Date): DE 1035346 A 19980805

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19835346 A1 10 A61J-003/07

WO 200007572 A2 G A61K-009/48

Designated States (National): AU BG BR CA CN CZ EE HU ID IL IN JP KR LT

LV MX NO NZ PL RO SG SI SK TR UA US UZ VN YU ZA

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GR IE IT

LU MC NL PT SE

AU 9957304 A A61K-009/48 Based on patent WO 200007572

NO 200100535 A A61K-009/48

BR 9912748 A A61K-009/48 Based on patent WO 200007572

EP 1100474 A2 G A61K-009/48 Based on patent WO 200007572

Designated States (Regional): AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT

LI LT LU LV MC MK NL PT RO SE SI

US 20010008637 A1 A61K-009/48 Provisional application US 98113214

Cont of application US 99365912

CZ 200100444 A3 A61K-009/48 Based on patent WO 200007572  
 SK 200100169 A3 A61K-009/48 Based on patent WO 200007572  
 CN 1311668 A A61K-009/48  
 KR 2001072222 A A61K-009/48  
 MX 2001001312 A1 A61K-009/48  
 HU 200103490 A2 A61K-009/48 Based on patent WO 200007572  
 EP 1100474 B1 G A61K-009/48 Based on patent WO 200007572  
 Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI  
 LT LU LV MC NL PT RO SE SI

Abstract (Basic): DE 19835346 A1

NOVELTY - A capsule for pharmaceutical compositions for powder inhalers consists of a body and cap of the same material which fit together to form a stable, closed cavity of defined volume, and is of water-insoluble, hydrophobic plastics.

USE - Use of the capsule in powder inhalers is claimed, specifically for the administration of (i) cromoglycic acid, reproterol, beclomethasone, terbutaline, salbutamol, salmeterol, ketotifen, orciprenaline, flucatisone, ipratropium, dexamethasone, bambuterol, tiotropium, budesonide, fenoterol, clenbuterol, prednisolone, prednisone, prednylidene, methyl-prednisolone, formoterol or nedocromil (or their salts or mixtures), particularly ipratropium bromide or tiotropium bromide, (ii) other cortisone preparations or atropine derivatives suitable for inhalation or (iii) insulin.

ADVANTAGE - The capsules are easily adapted for use in powder inhalers, are easily inserted and located, are usable for long periods even in adverse climate zones (e.g. of high humidity), do not affect the pharmaceutical quality of the capsule contents and are easy to produce (e.g. by injection molding or blow molding). By using non-digestible plastics, the capsules do not release the contained drug if swallowed (e.g. by young children) and thus provide increased safety.

pp; 10 DwgNo 0/10

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - POLYMERS - Preferred Materials: The plastics is not digestible by humans; shows no significant adhesion to pharmaceutical chemicals; has a Shore D hardness of 65-73; and has a water vapor permeability of less than  $1.5 \times 10^{-14}$  (preferably  $1.5 - 2 \times 10^{-16}$ ) kg/(m<sup>2</sup>s.Pa). The capsule resists a force of up to 15 N acting along its longitudinal axis and its transverse axis. The plastics is especially polyethylene having a density of 9500-10000 kg/m<sup>3</sup>, i.e. high density polyethylene.

Title Terms: TWO; PART; DRUG; CAPSULE; POWDER; INHALE; FORMING; HYDROPHOBIC; PLASTICS; PREFER; HIGH; DENSITY; POLYETHYLENE

Derwent Class: A17; A23; A96; B05; B07; P33; P34

International Patent Class (Main): A61J-003/07; A61K-009/48

International Patent Class (Additional): A61K-009/72; A61K-038/28; A61M-015/00

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): A04-G02E3; A12-V01; B01-D01; B04-C03; B07-H; B12-M01B; B12-M11C

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* H7 H721 M210 M212 M320 M423 M431 M510 M520 M530 M540 M610 M782 M904  
M905 M910 R012 R031 RA009Z-K RA009Z-M

Chemical Fragment Codes (M2):

\*04\* D013 D019 D021 D029 D120 D199 H4 H401 H481 H5 H542 H8 J0 J012 J1  
J112 J5 J522 M280 M313 M321 M332 M343 M383 M391 M412 M431 M512 M520  
M530 M540 M782 M904 M905 R012 R031 R07193-K R07193-M

\*05\* D011 D015 D932 G016 G100 H1 H102 H182 H2 H201 H212 H4 H403 H442 H481  
H8 J5 J522 L9 L910 M210 M211 M273 M282 M312 M313 M321 M332 M342 M343

M373 M383 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905 R012  
 R031 R06392-K R06392-M  
 \*06\* G016 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H442 H481 M210 M214 M233 M273 M281  
 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782  
 M904 M905 M910 R012 R031 R02026-K R02026-M R14963-K R14963-M  
 \*07\* G015 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H441 H482 H8 M210 M214 M233 M273 M281  
 M311 M312 M321 M332 M342 M343 M373 M392 M414 M431 M510 M520 M531  
 M540 M782 M904 M905 M910 R012 R031 R02007-K R02007-M R06679-K  
 R06679-M  
 \*08\* G010 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H441 H482 H5 H581 H8 M280 M311  
 M312 M314 M315 M321 M332 M342 M343 M373 M383 M391 M393 M414 M431  
 M510 M520 M532 M540 M782 M904 M905 R012 R031 R16589-K R16589-M  
 R18850-K R18850-M  
 \*09\* D023 D420 F011 F014 F433 H1 H181 H2 H201 H7 H720 J5 J561 M1 M116  
 M210 M211 M273 M281 M320 M412 M431 M511 M521 M530 M540 M782 M904  
 M905 R012 R031 R04289-K R04289-M R04523-K R04523-M 40256  
 \*10\* G016 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H442 H481 H8 M210 M213 M232 M273 M281  
 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782  
 M904 M905 M910 R012 R031 R01393-K R01393-M R06678-K R06678-M 40256  
 \*11\* D011 D013 D016 D670 G010 G100 H1 H181 H2 H201 H4 H401 H481 H8 J0  
 J011 J2 J221 K0 L7 L721 M210 M211 M213 M232 M273 M282 M312 M321 M332  
 M343 M371 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M640 M650 M782 M904  
 M905 R012 R031 R06394-K R06394-M 40256  
 \*12\* G016 G100 H1 H102 H181 H4 H401 H481 H8 K0 L4 L463 L499 M210 M211  
 M214 M233 M273 M283 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M414 M431 M510  
 M520 M531 M540 M782 M904 M905 R012 R031 R21744-K R21744-M 40256  
 \*13\* G013 G016 G100 H1 H102 H181 H4 H404 H443 H481 H8 M280 M312 M313 M321  
 M331 M332 M342 M343 M373 M392 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782  
 M904 M905 M910 R012 R031 R01962-K R01962-M R15573-K R15573-M 40256  
 \*14\* G017 G100 H1 H102 H181 H4 H401 H481 H6 H602 H608 H642 H8 M210 M214  
 M233 M273 M281 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M414 M431 M510 M520  
 M531 M540 M782 M904 M905 R012 R031 R10191-K R10191-M R15575-K  
 R15575-M 40256  
 \*15\* G013 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H402 H441 H481 H5 H541 H8 J0 J011 J3  
 J341 M210 M211 M272 M281 M312 M313 M321 M331 M332 M342 M343 M373  
 M392 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M904 M905 R012 R031 R06643-K  
 R06643-M R06644-K R06644-M 40256  
 \*16\* D013 D014 D021 E520 H1 H181 H2 H201 J0 J012 J1 J112 J5 J522 M210  
 M212 M213 M240 M273 M281 M320 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782  
 M904 M905 R012 R031 R11659-K R11659-M R11961-K R11961-M 40256 03504  
 \*17\* C035 C100 C720 D011 D013 D016 D670 G010 G100 H1 H181 H4 H401 H481 H8  
 J0 J011 J2 J221 K0 L7 L721 M210 M211 M213 M232 M273 M282 M312 M321  
 M332 M343 M371 M391 M411 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905  
 R012 R031 R07935-K R07935-M 40256 03504  
 \*18\* M431 M782 M904 M905 M910 R012 R031 R00002-K R00002-M R14648-K  
 R14648-M 40256 03504

## Chemical Fragment Codes (M5):

\*19\* M431 M782 M904 M905 R012 R031 R06391-K R06391-M 40256 03504 05595  
 \*20\* M431 M782 M904 M905 M910 R012 R031 R00012-K R00012-M R14647-K  
 R14647-M 40256 03504 05595  
 \*21\* M431 M782 M904 M905 R012 R031 RA1HEM-K RA1HEM-M 40256 03504 05595  
 \*22\* C035 C100 C720 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 D011 D013 D016  
 D030 E500 F012 F019 F211 F299 H1 H181 H4 H401 H481 H8 J0 J011 J2  
 J221 K0 L7 L721 M1 M126 M132 M210 M211 M273 M282 M311 M321 M344 M349  
 M371 M391 M411 M431 M511 M522 M530 M540 M640 M782 M904 M905 R012  
 R031 RA1HES-K RA1HES-M 40256 03504 05595 70264  
 \*23\* M431 M782 M904 M905 M910 R012 R031 R00067-K R00067-M 40256 03504  
 05595 70264  
 \*24\* M431 M782 M904 M905 R012 R031 R01629-K R01629-M RA08OH-K RA08OH-M  
 40256 03504 05595 70264

## Chemical Fragment Codes (M6):

\*25\* M905 R012 R031 R111 R440 40256 03504 05595 70264

## Polymer Indexing (PS):

&lt;01&gt;

\*001\* 018; R00326 G0044 G0033 G0022 D01 D02 D12 D10 D51 D53 D58 D82;  
R00964 G0044 G0033 G0022 D01 D02 D12 D10 D51 D53 D58 D83; H0000;  
P1150 ; P1161 ; P1343

Ring Index Numbers: ; 40256; 40256; 03504; 03504; 05595; 70264

Derwent Registry Numbers: 0002-U; 0012-U; 0067-U; 1393-U; 1629-U; 1962-U;  
2007-U; 2026-U; 2038-U

Specific Compound Numbers: RA009Z-K; RA009Z-M

## Key Word Indexing Terms:

\*01\* 104401-0-0-0-CL 104471-0-0-0-CL 114603-0-0-0-CL 91813-0-0-0-CL  
105475-0-0-0-CL 108527-0-0-0-CL 106444-0-0-0-CL 106472-0-0-0-CL  
98656-0-0-0-CL 102795-0-0-0-CL 130424-0-0-0-CL 88344-0-0-0-CL  
95027-0-0-0-CL 91220-0-0-0-CL 95529-1-0-0-CL 101750-0-0-0-CL  
98110-0-0-0-CL 111078-1-0-0-CL 88520-1-0-0-CL 88752-2-0-0-CL  
89459-1-0-0-CL 104616-1-0-0-CL 104629-1-0-0-CL 104636-1-0-0-CL

?



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ ⑫ Offenlegungsschrift  
⑯ ⑯ DE 198 35 346 A 1

⑯ Int. Cl. 7:  
A 61 J 3/07  
A 61 K 38/28

⑯ ⑯ Aktenzeichen: 198 35 346.4  
⑯ ⑯ Anmeldetag: 5. 8. 1998  
⑯ ⑯ Offenlegungstag: 10. 2. 2000

⑯ ⑯ Anmelder:  
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218  
Ingelheim, DE

⑯ ⑯ Erfinder:  
Hochrainer, Dieter, Dr., 55411 Bingen, DE; Eckert,  
Josef, 97638 Mellrichstadt, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ ⑯ Zweiteilige Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren

⑯ ⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit verbesserter Anpassung an die Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder den geographischen Ort ihres Einsatzes verbessern und in verschiedenen Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.

DE 198 35 346 A 1

DE 198 35 346 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue zweiteilige Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in Pulverinhalatoren.

## Stand der Technik

Kapseln mit pharmazeutischen Zubereitungen werden vielfältig in der Therapie und Diagnose von Krankheiten eingesetzt. Die Kapseln können oral verabreicht werden oder kommen in bestimmten medizinischen Vorrichtungen wie Pulverinhalatoren zum Einsatz. In der Regel bestehen die Kapseln aus zwei Teilen, einem Kapselkörper (Körper) und einer Kapselkappe (Kappe), die teleskopartig ineinander geschoben werden. Aber auch mehrteilige Kapseln sind bekannt. Die Kapseln bestehen meistens aus Gelatine, insbesondere Hartgelatine. Für einige spezielle Anwendungen bestehen die Kapseln zuweilen auch aus für den Menschen gut verdaulichen, wasserlöslichen Kunststoffen, um z. B. bei oraler Verabreichung den Wirkstoff in bestimmten Kompartimenten des Magen-Darm-Trakts freizusetzen. Im folgenden sind Beispiele für verschiedene Kapselmaterialien aufgeführt.

EP 0 143 524 offenbart eine zweiteilige Kapsel aus für den Menschen gut verdaulichem Material, bevorzugt Gelatine.

EP 0 460 921 beschreibt Kapseln aus Chitosan und Stärke, Getreidepulver, Oligosacchariden, Methacrylsäure-Methylacrylat, Methacrylsäure-Ethylacrylat, Hydroxypropylmethyl-Celloseacetat, -succinat oder -phthalat. Das Kapselmaterial zeichnet sich dadurch aus, daß der Inhalt erst im Dickdarm freigesetzt wird.

GB 938828 offenbart Kapseln für radioaktive Substanzen im therapeutischen oder diagnostischen Einsatz. Die Kapseln bestehen aus wasserlöslicher Gelatine, Methylcellulose, Polyvinylalkohol oder wasserlöslichen nicht-toxischen Thermoplasten.

Die verwendeten Materialien sind häufig gegenüber Luftfeuchtigkeit nicht sehr beständig, weshalb die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe nicht für alle Klimazonen gewährleistet werden kann. Insbesondere in der Klimazone 4 (30°C/70% relative Luftfeuchte) können die herkömmlichen Kapseln nicht verwendet werden.

Zweiteiligen Kapseln, die speziell an die Verwendung in Pulverinhalatoren angepaßt sind, ohne notwendigerweise den Bedingungen für die orale Verabreichung zu unterliegen, sind aus dem Stand der Technik bisher nicht bekannt. Die Kapseln für Pulverinhalatoren bestehen aus den gleichen Materialien, wie sie auch für die orale Verabreichung verwendet werden, meistens aus Hartgelatine. Diese Materialien sind jedoch nicht speziell im Hinblick auf die Verwendung in Pulverinhalatoren optimiert.

Es ist eine der Aufgaben der vorliegenden Erfindung, Kapseln zu schaffen, die besser an die speziellen Bedingungen in Pulverinhalatoren angepaßt werden können.

Die Kapseln, welche bisher in Pulverinhalatoren eingesetzt werden, besitzen aufgrund ihrer Beschaffenheit verschiedene Nachteile. So können die für die Kapseln verwendeten Materialien ihre Eigenschaften in Abhängigkeit von der sie umgebenden Luftfeuchtigkeit ändern und/oder sind nicht immer ausreichend formstabil. Als Folge davon kann eine solche Kapsel z. B. in der Klimazone 4 aufgrund der hohen Luftfeuchtigkeit nicht verwendet werden, weil das Kapselmaterial die Feuchtigkeit so stark aufnimmt, daß die Formstabilität stark beeinträchtigt wird und/oder die Feuchtigkeit ins Innere der Kapsel eindringt. Dies wirkt sich negativ auf die pharmazeutische Qualität des Inhalts der Kapsel

aus. Besagte Materialien besitzen auch in anderen verschiedenen Stadien des Lebens der Kapsel von der Herstellung bis zur Verwendung diverse Nachteile und beeinflussen die Verwendungsfähigkeit der Kapsel als Träger von pharmazeutischen Zubereitungen, die Art der Verabreichung der Inhaltsstoffe, die Haltbarkeit der Inhaltsstoffe und/oder die Verwendungsfähigkeit der Kapsel in bestimmten Ländern. Ein weiterer Nachteil der herkömmlichen Kapselmaterialien besteht z. B. darin, daß sie dazu neigen, pulverförmige Stoffe an sich zu binden, insbesondere wenn sie mit einem Formtrennmittel beschichtet sind, das oft für die Herstellung der Kapsel notwendig ist. In Kapseln für Inhalationszwecke führt dies dazu, daß ein exaktes Dosieren der lungengängigen Feinfraktion erschwert werden kann.

Ein weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, Kapseln für Pulverinhalatoren zu schaffen, die die oben genannten Probleme herkömmlicher Kapseln nicht aufweisen.

## Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit verbesserter Anpassung an die Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder die Klimazone verbessern und in verschiedenen Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.

Die erfindungsgemäße Kapsel besteht aus zwei Teilen, einem Kapselkörper (Körper) und einer Kapselkappe (Kappe), die so miteinander verbunden werden können, daß ein stabiler, abgeschlossener Hohlraum von definiertem Volumen gebildet wird, der die pharmazeutische Formulierung beinhaltet. Die Dimension der Kapsel ist derart, daß sie in gängigen mit Kapseln bestückten Pulverinhalatoren eingesetzt werden können, wie sie z. B. in den Patentschriften DE 33 45 722 (Inhalator Ingelheim M), EP 0 591 136 (Inhalator Ingelheim) oder in der deutschen Offenlegungsschrift DE 43 18 455 ("HandiHaler®") beschrieben sind.

## Detaillierte Beschreibung der Erfindung

In einer Ausführungsform ist der Kunststoff der Kapsel für den Menschen nicht verdaubar, so daß bei oraler Einnahme der Wirkstoff nicht freigesetzt wird. Das hat den Vorteil, daß ein versehentliches Schlucken der Kapsel zu keiner nachhaltigen Beeinträchtigung der Gesundheit führen kann. Insbesondere gilt dies für Kleinkinder oder ältere Menschen.

Vorzugt werden Kunststoffe verwendet, die spritz- oder blasgußtechnisch verarbeitet werden können und/oder Kunststoffe für deren Verarbeitung zur Kapselkappe oder zum Kapselkörper kein Formtrennmittel notwendig ist, das ein Anhaften der Inhaltsstoffe an die Kapselwand bewirken kann. Das hat den Vorteil, daß das Innere der Kappe oder des Körpers nicht vom Formtrennmittel gereinigt werden muß, um z. B. den amtlichen Bestimmungen (z. B. nach DAB (Deutsches Apotheker Buch)) genüge zu tun, die die Verwendung von Formtrennmitteln für Primärpackmittel einschränken.

In einer bevorzugten Ausführungsform besitzt der Kunststoff keine ausgeprägte Adhäsion für pharmazeutisch-chemische Stoffe, insbesondere für Partikel mit lungengängiger Größe, so daß bei Verwendung der Kapsel in einem der oben

beschriebenen Inhalatoren der gesamte Inhalt der Kapsel freigesetzt werden kann. Das hat den Vorteil, daß eine exaktere Dosierung, insbesondere des lungengängigen Feinanteils möglich ist.

In einer weiteren Ausführungsform besteht die Kapsel aus einem Kunststoff mit einer Shorehärte D von 65 bis 73. Ein Kunststoff dieser Härte zerspringt nicht, wenn er durchstochen oder aufgeschnitten wird, ist aber gleichzeitig starr genug, daß sich das entstandene Loch nicht von selbst verschließt. Der Vorteil eines solchen Materials ist, daß während des Öffnens, Aufstechens oder Aufschneidens der Kapsel im Pulverinhalt keine Teile aus der Kapsel abgesprengt werden, die dann während des Inhalierens eingeatmet werden könnten.

In einer Ausführungsform ist die Kunststoffkapsel so stabil, daß sie entlang der Längsachse oder der Querachse einer Kraft bis zu 15 N standhält. Der Vorteil besteht darin, daß die Kapsel besser an die Beanspruchungen angepaßt ist, die bei der Herstellung, dem Füllen, Verpacken, Transportieren u. ä. auf die Kapsel einwirken.

In einer weiteren Ausführungsform besitzt der Kunststoff eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von weniger als  $1,3 \times 10^{-14}$  kg/(m<sup>2</sup> s · Pa), bevorzugt von  $1,5 \times 10^{-16}$  bis  $2 \times 10^{-16}$  kg/(m<sup>2</sup> s · Pa). Der Vorteil dieser Eigenschaft besteht darin, daß die Inhaltsstoffe der Kapsel auch in geographischen Zonen mit hoher Luftfeuchtigkeit vor Wasser geschützt sind.

In bevorzugten Ausführungen ist der Kunststoff Polyethylen, insbesondere Polyethylen mit einer Dichte zwischen 9000 und 10000 kg/m<sup>3</sup>, bevorzugt von 9600 kg/m<sup>3</sup> (high-density Polyethylene), Polycarbonat, Polycarbonate, Polypropylen oder Polyethylenterephthalat.

In einer bevorzugten Ausführungsform haben die Kappe und der Körper die Form eines Zylinders mit rundem Querschnitt und konvexer, nahezu halbkugelförmiger geschlossener Unterseite und bestehen beide aus high-density Polyethylen mit einer Dichte zwischen 9500 und 10000 kg/m<sup>3</sup>.

Die erfundengemäße Kapsel kann in allen Arten von Pulverinhaltatoren verwendet werden, bei denen die zu inhalierende Zubereitung durch eine Kapsel eingebracht wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind Kappe und Körper der Kapsel von gegenseitig ähnlicher, zylindrischer Form, bestehend aus einem in sich geschlossenen Mantel mit jeweils einer geschlossenen und einer offenen Seite. Dabei sind Form und Größe der Kappe und der Kapsel der gestalt, daß der Körper mit seinem offenen Ende teleskopartig so in das offene Ende der Kappe hinein geschoben werden kann, daß die Kappe fest mit dem Körper verbunden ist.

In einer speziellen Ausführungsform sind Kappe und Körper mit Verschlußeinrichtungen vrschen, die beim vorläufigen und/oder endgültigen Verschließen der Kapsel von Vorteil sind.

In einer solchen Ausführungsform befinden sich auf dem Innenmantel der Kappe punktförmige Erhebungen und auf dem Außenmantel des Körpers etwas größere punktförmige Vertiefungen, die so angeordnet sind, daß beim Verschließen der Kapsel die Erhebungen in die Vertiefungen einrasten. Alternativ können die Erhebungen auf dem Außenmantel des Körpers und die Vertiefungen auf dem Innenmantel der Kappe ausgebildet sein. Bevorzugt sind Anordnungen, bei denen die Erhebungen oder Vertiefungen jeweils ringförmig oder spiralförmig um den Mantel angeordnet sind. Anstelle der punktförmigen Gestaltung der Erhebungen und Vertiefungen können diese auch durchgehend den Mantel der Kappe bzw. des Körpers ringförmig umlaufen.

In einer Ausführungsform sind auf dem Innenmantel der Kappe und dem Außenmantel des Körpers ein oder mehrere ringförmig umlaufende Erhebungen derart ausgebildet, daß sich im geschlossenen Zustand der Kapsel eine Erhebungen

der Kappe jeweils neben einer Erhebung des Körpers befindet.

In den Ausführungsformen mit besagten ringförmigen Vertiefungen und/oder Erhebungen können diese durchgängig oder unterbrochen sein.

In einer weiteren Ausführungsform sind auf der Außenseite des Körpers nahe dem offenen Ende Erhebungen und in der Kappe nahe dem offenen Ende Löcher so ausgebildet, daß die Erhebungen des Körpers im geschlossenen Zustand der Kapsel in die Löcher der Kappe einrasten. Die Erhebungen können dabei derart sein, daß die Kappe jederzeit ohne Beschädigung der Kapsel geöffnet werden kann oder aber daß die Kapsel nach einmaligem Verschließen nicht mehr zerstörungsfrei geöffnet werden kann.

In einer weiteren Ausführungsform ist auf der Außenseite des Körpers ein Wulst ausgebildet, der senkrecht zu der Verbindungsachse zwischen Kappe und Körper ringsum den Körper läuft. Der Wulst dient als Stopper für die Kapsel, wenn diese über den Körper gesteckt wird, um ein Durchstoßen der Kapsel mit dem Körper zu verhindern. Der Bereich zwischen offenem Ende des Körpers und dem Wulst entspricht dem Bereich des Körpers über den die Kappe geschoben werden kann. Der Wulst ist so auf dem Körper lokalisiert, daß die Kappe weit genug über den Körper geschoben werden kann, um einen festen Verschluß zwischen Kappe und Körper zu bewirken. D. h. der Wulst befindet sich z. B. nicht unmittelbar an der offenen Seite des Körpers. Die Seite des Wulstes, die zum offenen Ende des Körpers zeigt, steht als senkrechte Kante so auf der Außenwand des Körpers, daß die Kappe beim Verschließen nicht über den Wulst hinweg geschoben werden kann. Die Seite des Wulstes, die zum geschlossenen Ende des Körpers weist, kann in Form einer nahezu rechtwinkeligen Kante ausgebildet sein oder sich zum geschlossenen Ende des Körpers hin verflachen.

Die Ausbildung einer nahezu rechtwinkeligen Kante kann bei einer losen Einpassung der Kapsel in einen Kapselhalter von Vorteil sein, die Variante mit sich verflachendem Wulst bei einer festen Einpassung. Der Wulst kann durchgängig oder unterbrochen sein.

Die Stärke der Wände der Kappe und des Körpers können über den Gesamtbereich variieren. So ist die Wandstärke in der Regel in den abgerundeten Bereichen der Kappe oder des Körpers oder an der Stelle des Körpers, an der der Wulst ausgebildet ist größer als in den Bereichen, in denen die Wände geradlinig verlaufen. In einer Ausführungsform haben die Wände der Kappe und des Körpers eine Dicke von 0,1 mm bis 0,5 mm.

In einer möglichen Ausführungsform sind an der Außenseite der Kapsel Noppen ausgebildet, in einer anderen drei oder mehr Rippen, die parallel zur Längsachse der Kapsel verlaufen. Der Vorteil dieser Einrichtungen besteht darin, daß die Kapsel aus einer Kapselhalterung, wie sie z. B. in den oben genannten Pulverinhaltatoren verwendet werden, so herausgenommen werden kann, daß sie nicht beschädigt wird oder aufgeht. Die Rippen oder Noppen können über die gesamte Außenseite der Kapsel hinweg verlaufen oder nur ein Teil davon bedecken. Alternativ können sie nur an der Kappe ausgebildet sein oder nur in dem Bereich des Körpers, der im geschlossenen Zustand nach außen sichtbar ist.

Die Rippen verlaufen parallel zur Längsachse der Kapsel und bewirken, daß die Kapsel senkrecht in besagter Kapselhalterung fixiert ist. Im Fall eines kreisförmigen Querschnitts der Kapsel sind die Rippen bevorzugt so angeordnet, daß der Querschnitt der Kapsel keine Rotationssymmetrie um die Mittelachse aufweist. In einer solchen Ausführungsform können die Rippen nur in dem Bereich des Körpers ausgebildet sein, der im geschlossenen Zustand der Kapsel sichtbar ist. Eine solche Ausführungsform verhindert das Fest-

klemmen der Kapsel in einem Kapselhalter. In einer Ausführungsform ohne Wulst, aber mit Rippen an dem Teil des Körpers, der im geschlossenen Zustand der Kappe sichtbar ist, sind die Rippen so ausgebildet, daß die zum offenen Ende des Körpers orientierten Enden der Rippen die Aufgabe des Wulstes erfüllen, nämlich als Stopper für die Kappe zu dienen beim Zusammenfügen der Kappe mit dem Körper.

In einer weiteren Ausführung beschreiben die Mäntel der Kappe und der Körper einen hohlen Zylinders mit rundem, ovalem, drei-, vier-, sechs-, acht- oder mehrseitigem Querschnitt, wobei die jeweilige Oberseite offen und die Unterseite geschlossen ist. Die geschlossene Unterseite kann flach oder konvex sein. Die eckigen Ausführungsformen haben z. B. den Vorteil, daß sie platzsparend gelagert werden können als die runden.

In einer Ausführungsform ist die Elongation der Kapsel (Abstand vom geschlossenen Ende des Körpers zum geschlossenen Ende der Kappe in Relation zum Durchmesser bei geschlossener Kapsel) größer 1, in einer Ausführungsform ist die Elongation gleich 1 und in wieder einer anderen Ausführungsform ist die Elongation kleiner 1. Letzteres hat den Vorteil, daß der Körper eine größere Öffnung zum Füllen aufweist.

Bei einer der Ausführungsformen mit einer Elongation gleich 1 sind Kappe und Körper derart gestaltet, daß die geschlossene Kapsel die Form einer Kugel hat, was für ein automatisches Beladen eines Pulverinhalators mit der Kapsel aus einem Reservoir von Vorteil sein kann.

Um im geschlossenen Zustand der gefüllten Kapsel eine bessere Abdichtung zwischen Kappe und Körper zu erreichen, kann die Nahtstelle zwischen Kappe und Körper verschweißt, verklebt oder banderoliert werden, wodurch die Wasserdampfpermeabilität auf bis zu einem Zehntel abnimmt. Alternativ kann die gesamte Kappe mit einem durchgehenden Schutzfilm überzogen werden.

Aus der Beschreibung wird ersichtlich, daß die erfundungsgemäße Kapsel geeignet ist, jedwede pulverförmige und zur Inhalation geeignete pharmazeutische Formulierung aufzunehmen. In einer besonderen Verwendungsform enthält die Kapsel Cromoglicinsäure, Reproterol, Beclometason, Terbutalin, Salbutamol, Salmeterol, Ketotifen, Orciprenalin Fluticasone, Insulin, Ipratropium, Dexamethason, Bambuterol, Tiotropium, Budesonid, Fenoterol, Clenbuterol Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Methylprednisolon, Formoterol, Nedocromil, deren Salze oder Gemische oder ein anderes für Inhalationszwecke geeignetes Kortisonpräparat oder Atropinderivat.

In einer bevorzugten Verwendungsform enthält die Kappe Ipratropiumbromid oder Tiotropiumbromid.

#### Beschreibung der Abbildungen

Die Abbildungen zeigen exemplarisch verschiedenen Ausführungsformen der erfundungsgemäßen Kapsel, dienen jedoch nur zur Illustration ohne den Umfang der Erfindung einzuschränken.

Fig. 1 zeigt die einfachste Ausführungsform der erfundungsgemäßen Kapsel im lateralen Querschnitt.

Fig. 2a und 2b zeigen je eine unterschiedliche Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper im lateralen Querschnitt.

Fig. 3 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit kantennförmigem Wulst am Körper im lateralen Querschnitt

Fig. 4 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und ringförmiger Vertiefung an Körper und Kappe im lateralen Querschnitt

Fig. 5 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich

verjüngendem Wulst am Körper und ringförmiger Vertiefung an Körper und Kappe in Frontalansicht

Fig. 6 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und punktförmigen Vertiefungen bzw. Erhebungen an Körper und Kappe in Frontalansicht

Fig. 7 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und punktförmigen Erhebungen am Körper und punktförmigen Löchern in der Kappe in Frontalansicht

Fig. 8 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit Rippen am Körper in Frontalansicht

Fig. 9 zeigt die Kapsel der Fig. 7 im horizontalen Querschnitt

Fig. 10a, 10b und 10c zeigen Ausführungsformen der Kapsel mit je verschiedenem Querschnitt

Ein Ausführungsbeispiel mit einer kugelförmigen Kapsel ist nicht dargestellt.

In Fig. 1 ist die einfachste Ausführungsform der erfundungsgemäßen Kapsel 1 im Querschnitt gezeigt. Die Kapsel 1 besteht aus der Kappe 2 und dem Körper 3, die teleskopartig ineinander gesteckt sind. Kappe 2 und Körper 3 sind von gleicher Gestalt und haben je eine konvexe Unterseite 4.

In Fig. 2a ist im Querschnitt eine Ausführungsform gezeigt, bei der am Körper 3 der Kapsel 1 ein Wulst 5 ausgebildet ist, der sich zum geschlossenen Ende des Körpers hin verjüngt. Mit der zum offenen Ende des Körpers hin orientierten Seite steht der Wulst 5 nahezu senkrecht auf dem Körper. Die so ausgebildete Kante begrenzt den Bereich des Körpers über den die Kappe 2 teleskopartig geschoben werden kann.

Eine andere Ausführungsform ist in Fig. 2b abgebildet. Der Querschnitt zeigt, daß sich diese Ausführungsform von der in Fig. 2a dargestellten dadurch unterscheidet, daß die Wandstärke der Kappe 2 bzw. des Körpers 3 nicht über den gesamten Bereich gleich stark ausgebildet ist, sondern über einzelne Teilbereiche variiert. Zusätzlich weisen die konvexen Unterseiten 4 der Kappe bzw. des Körpers je eine konvexe Einbuchtung am Scheitelpunkt auf.

In Fig. 3 ist eine Ausführungsform dargestellt, bei der der Wulst 5 sowohl zur Oberseite des Körpers als auch zu seiner Unterseite nahezu rechtwinkelig auf dem Körper aufsitzt.

Die Ausführungsform der Fig. 4 stellt eine Weiterentwicklung der Ausführungsform der Fig. 2a dar, bei der eine ringförmige Vertiefung 6 bzw. 7 in Kappe 2 bzw. Körper 3 zum besseren Verschluß der Kapsel 1 ausgebildet ist.

In Fig. 5 ist eine Frontalansicht der in Fig. 4 als Querschnitt gezeigten Ausführungsform abgebildet.

Fig. 6 zeigt eine weitere Variante der Erfindung mit punktuellen Vertiefungen 8 und 9 als Frontalansicht.

In Fig. 7 ist eine Variante der Kapsel 1 dargestellt, bei der am Körper 3 nahe dem offenen Ende Erhebungen 10 und in der Kappe 2 nahe dem offenen Ende Löcher 11 so ausgebildet sind, daß die Erhebungen 10 beim Verschließen der Kapsel in die Löcher 11 einrasten.

Die Fig. 8 stellt eine Ausführungsform der Kapsel 1 von außen dar, bei der auf dem Körper 3 die Rippen 12 ausgebildet sind.

Fig. 9 zeigt den Körper 3 der Ausführungsform der Fig. 7 im Querschnitt. Der Querschnitt zeigt, daß die drei Rippen 12 nicht rotationssymmetrisch um die Mittelachse des Körpers angeordnet sind. In Fig. 10a ist eine Kapsel 1 mit vierseitigem Querschnitt dargestellt, in Fig. 10b eine mit dreiseitigem und in Fig. 10c eine mit achtseitigem Querschnitt.

#### Patentansprüche

##### 1. Kapsel für pharmazeutische Zubereitungen für Pul-

verinhalatoren bestehend aus einem Kapselkörper und einer Kapselkappe, die beide aus dem gleichen Material bestehen und die so miteinander verbunden werden können, daß ein stabiler, abgeschlossener Hohlraum von definiertem Volumen gebildet wird, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial ein nicht-wasserlöslicher, hydrophober Kunststoff ist. 5

2. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff für Menschen unverdaulich ist. 10

3. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapsel einer entlang ihrer Längsachse und ihrer Querachse einwirkenden Kraft bis zu 15 N standhält. 15

4. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff keine ausgeprägte Adhäsion für pharmazeutisch-chemische Stoffe besitzt. 20

5. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Shorehärte D des Kunststoffs in einem Bereich von 65 bis 73 liegt. 25

6. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von weniger als  $1,3 \times 10^{-14} \text{ kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{Pa})$  besitzt. 30

7. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von  $1,5 \times 10^{-16}$  bis zu  $2 \times 10^{-16} \text{ kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{Pa})$  besitzt. 35

8. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff Polyethylen, Polycarbonat, Polyester Polypropylen oder Polyethylenterephthalat ist. 40

9. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff Polyethylen mit einer Dichte von 9000–10000 kg/m<sup>3</sup> ist. 45

10. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff Polyethylen mit einer Dichte von 9500–10000 kg/m<sup>3</sup> ist (high density Polyethylen). 50

11. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf dem Innenmantel der Kappe ein oder mehrere Erhebungen oder Vertiefungen und auf dem Außenmantel des Körpers eine oder mehrere Vertiefungen oder Erhebungen befinden, die so angeordnet sind, daß die Erhebungen beim Verschließen der Kapsel in die Vertiefungen einrasten. 55

12. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Erhebungen ringförmig um den Außenmantel des Körpers und eine oder mehrere Erhebungen ringförmig um den Innenmantel der Kappe so ausgebildet sind, daß im geschlossenen Zustand der Kapsel immer eine Erhebung auf dem Außenmantel des Körpers neben einer Erhebung auf dem Innenmantel der Kappe liegt. 60

13. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Körper auf seinem Außenmantel Erhebungen aufweist und die Kappe im Bereich ihres offenen Endes Löcher aufweist, die so angeordnet sind, daß die Erhebungen beim Verschließen in die Löcher einrasten. 65

14. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der Außenseite des Körpers senkrecht zu der Verbindungsachse Kappe und Körper ein ringsum verlaufender Wulst befindet, der mit seiner zum offenen Ende des Körpers hin orientierten Seite nahezu rechtwinklig auf der Au-

ßenwand des Körpers steht. 5

15. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapsel von nahezu rundem Querschnitt ist und daß auf der Außenseite der Kapsel drei oder mehr Rippen parallel zur Längsachse angeordnet sind. 10

16. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapsel von nahezu rundem Querschnitt ist und daß auf der Außenseite der Kapsel drei oder mehr Rippen parallel zur Längsachse, aber nicht rotationssymmetrisch um die Mittelachse angeordnet sind. 15

17. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Außenseite der Kapsel Noppen ausgebildet sind. 20

18. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wände der Kappe und des Körpers 0,1 mm bis 0,5 mm stark sind. 25

19. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Seitenwand und das geschlossene Ende der Kappe bzw. des Körpers je einen einseitig offenen Zylinder mit rundem oder ovalem oder dreieckigem, quadratischem, rechteckigem, sechs-, acht- oder mehrseitigem Querschnitt bildet und daß das gegenüber der Öffnung befindliche geschlossene Ende flach oder konkav ist. 30

20. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Körper und Kappe dergestalt sind, daß die geschlossene Kapsel die Form einer Kugel hat. 35

21. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Elongation der Kapsel (Abstand vom geschlossenen Ende des Körpers zum geschlossenen Ende der Kappe in Relation zum Durchmesser bei geschlossener Kapsel) größer 1 ist. 40

22. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Elongation der Kapsel (Abstand vom geschlossenen Ende des Körpers zum geschlossenen Ende der Kappe in Relation zum Durchmesser bei geschlossener Kapsel) gleich 1 ist. 45

23. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Elongation der Kapsel (Abstand vom geschlossenen Ende des Körpers zum geschlossenen Ende der Kappe in Relation zum Durchmesser bei geschlossener Kapsel) kleiner 1 ist. 50

24. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Körper und die Kappe die Form eines Zylinders mit rundem Querschnitt haben, daß die geschlossenen Enden jeweils konkav sind und der Kunststoff high-density Polyethylen ist. 55

25. Verwendung der Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche für eine pharmazeutische Zubereitung, die Cromoglicinsäure, Reprotorol, Beclomethason, Terbutalin, Salbutamol, Salmeterol, Ketotifen, Orciprenalin Fluticason, Ipratropium, Dexamethason, Bambuterol, Tiotropium, Budesonid, Fenoterol, Clenbuterol, Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Methylprednisolon, Formoterol, Nedocromil, deren Salze oder Gemische oder ein anderes für Inhalationszwecke geeignetes Kortisonpräparat oder Atropinderivat enthält. 60

26. Verwendung der Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Ipratropiumbromid oder Tiotropiumbromid enthält. 65

27. Verwendung der Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Insulin enthält. 70

28. Verwendung der Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Pulverinhalatoren.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

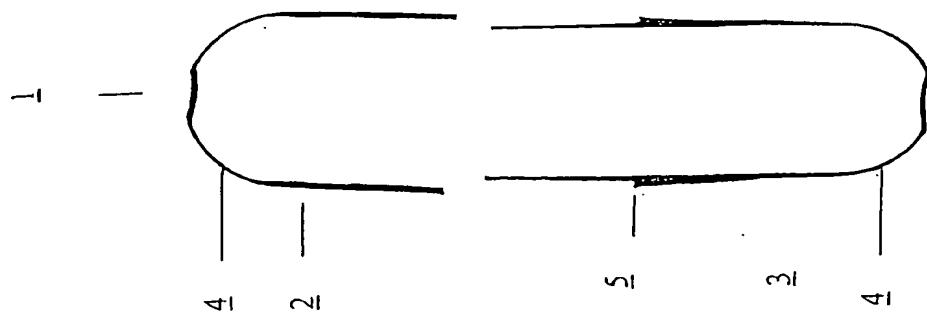


Fig. 2b

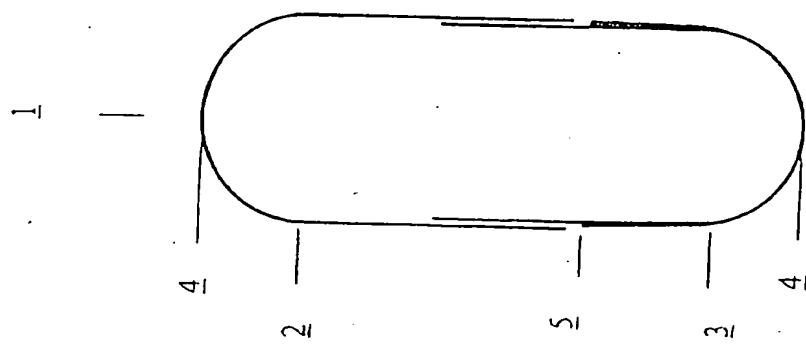


Fig. 2a

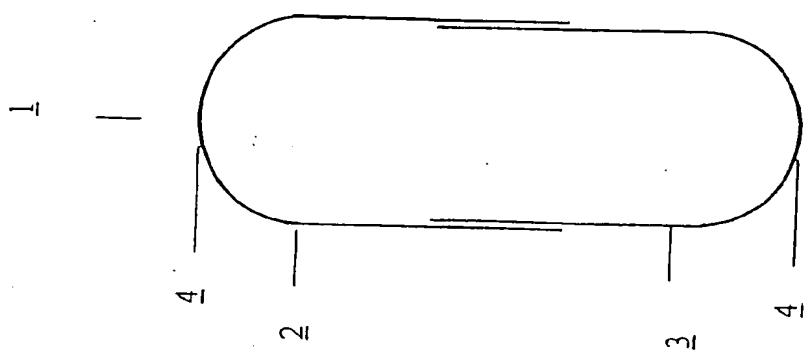
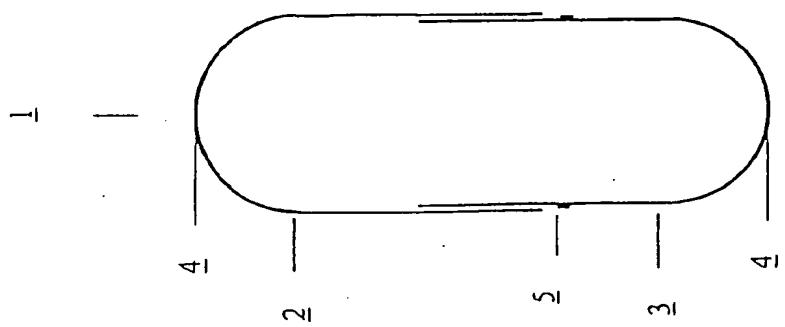
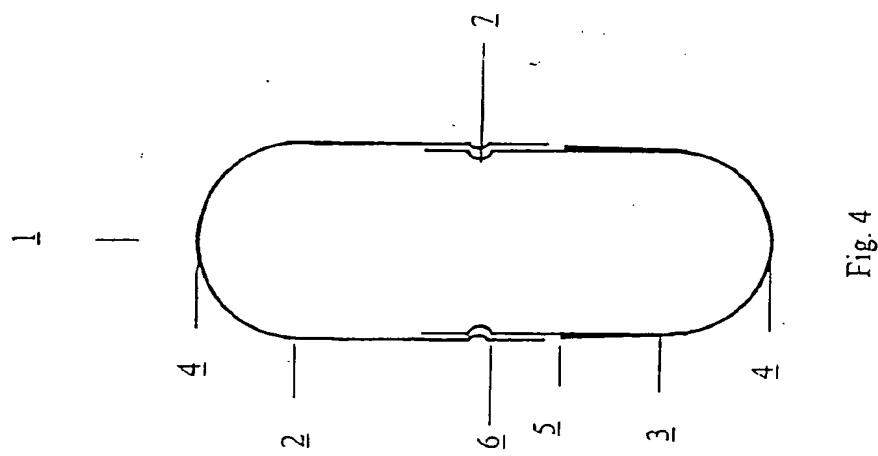
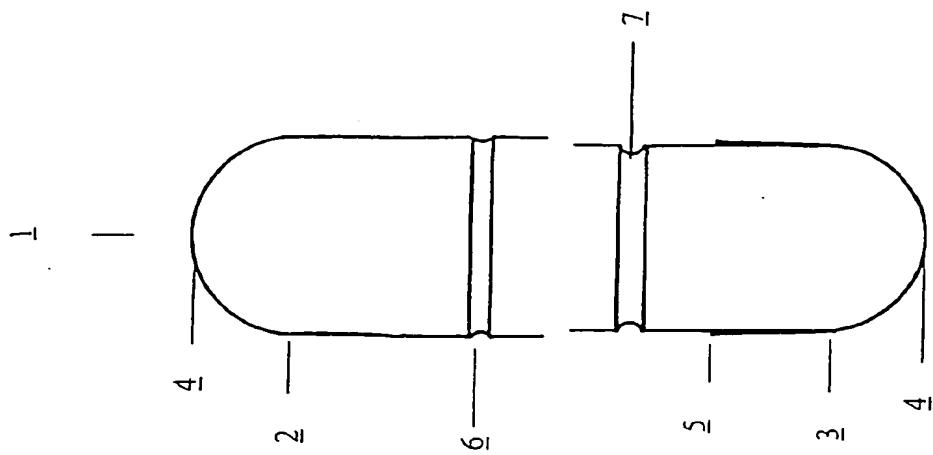


Fig. 1



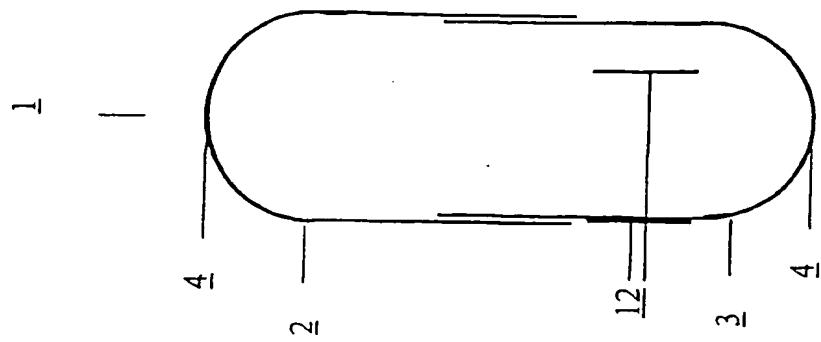


Fig. 8

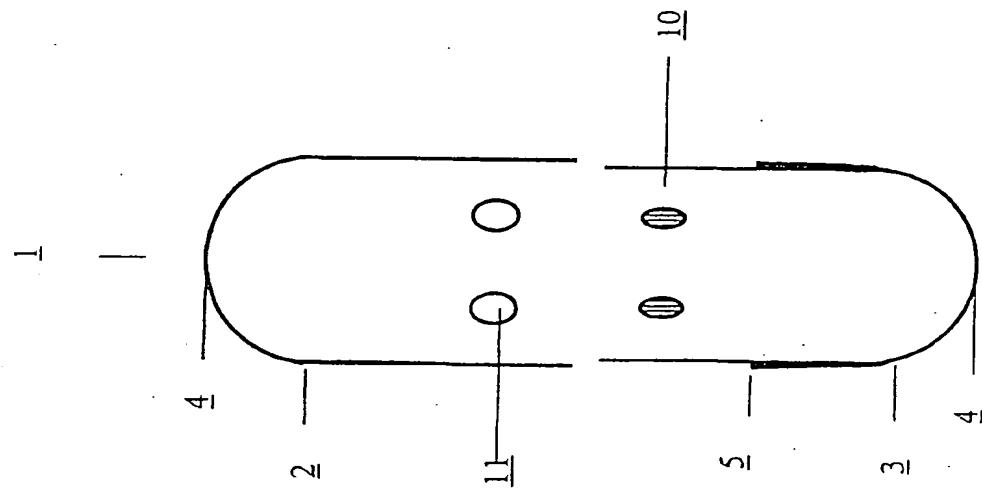


Fig. 7

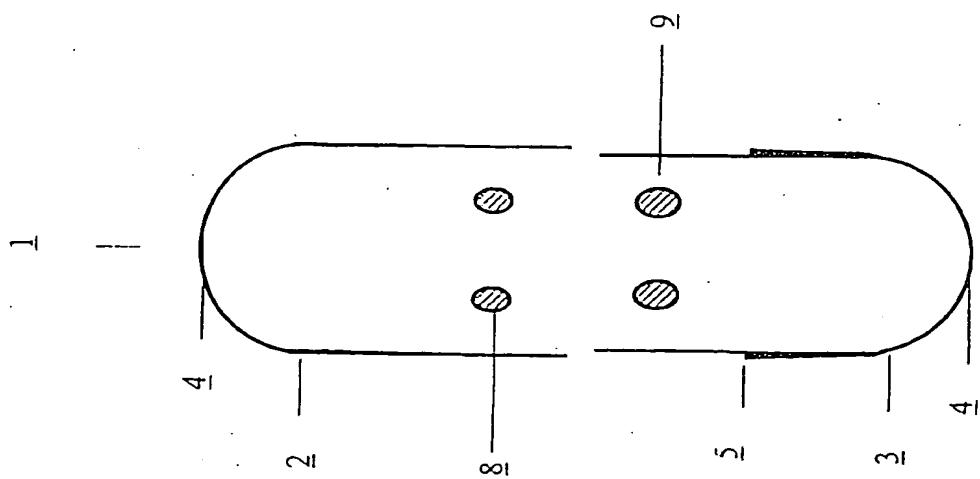


Fig. 6

Fig. 7

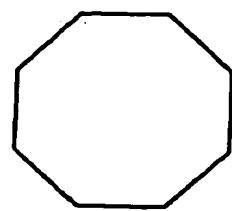


Fig. 10c

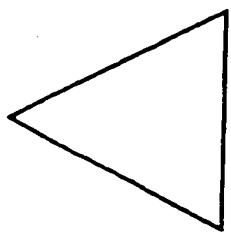


Fig. 10b

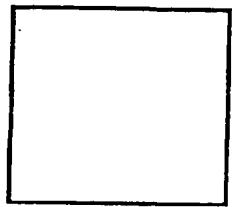


Fig. 10a

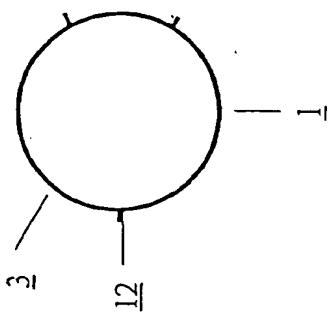


Fig. 9